

Auslegeschrift 26 15 654

11
21
22
43
44

Aktenzeichen: P 26 15 654.7-41
Anmeldetag: 9. 4. 76
Offenlegungstag: 13. 10. 77
Bekanntmachungstag: 13. 3. 80

30 Unionspriorität:
32 33 31 —

54 Bezeichnung: Salbenpräparat zur Intensivierung des Woll- und Haarwachstums

71 Anmelder: Irkutskij institut organitscheskoj chimii sibirskogo otdelenija Akademii Nauk SSSR, Irkutsk (Sowjetunion)

74 Vertreter: Schiff, K.L.; Föner, A.v., Dr.; Strehl, P., Dipl.-Ing.; Schübel-Hopf, U., Dr Ebbinghaus, D., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

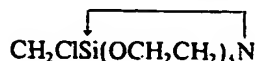
72 Erfinder: Voronkov, Michail Grigorjevitsch;
Platonova geb. Porotova, Ada Timofejevna;
Bachareva geb. Polövnikova, Jelena Vladimirovna;
Kusnezov, Igor Georgijevitsch; Djakov, Valerij Michajlovitsch; Irkutsk;
Seltschan, Gunar Isidorovitsch, Riga; Kolgunenko, Inna Ivanovna;
Samoschkina, Natalja Semjonovna; Moskau (Sowjetunion)

55 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:
DE-OS 16 17 857
FR 20 84 799
Römpps: Chemie-Lexikon, 1976, 7. Aufl., Ziffer
3206

DE 26 15 654 B 2

Patentansprüche:

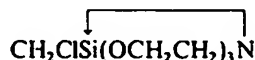
1. Salbenpräparat zur Intensivierung des Woll- und Haarwachstums, dadurch gekennzeichnet, daß es 1-(Chlormethyl)silatron der Formel



enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Salbenpräparat zur Intensivierung des Woll- und Haarwachstums.

Das Präparat zur Intensivierung des Woll- und Haarwachstums enthält erfindungsgemäß 1-Chlormethyl-silatron der Formel



Die FR-PS 71 09 478 betrifft zwar Verfahren zur Herstellung von substituierten Silatranen, doch sind das strukturell völlig andere Verbindungen als das erfindungsgemäße 1-Chlormethylsilatron. Auch wird in der FR-PS angegeben, daß die Endprodukte als Antistatika für Gewebefasern und Emulsionsstabilisatoren verwendet werden können, was mit der erfindungsgemäßen Anwendung überhaupt nichts zu tun hat.

Eine Reihe von siliziumorganischen Verbindungen, darunter auch von Silatran, Römpps Chemie-Lexikon, 7. Aufl., 1976, Ziffer 3206, zeigt eine stark ausgeprägte und spezifische toxische Wirkung, insbesondere die 1-Arylsilatrane, vor allem jedoch die 1-p-Tolylsilatrane. Der LD_{50} -Wert von 1-Phenylsilatron beträgt bei weißen Mäusen lediglich 0,33 mg/kg und der von 1-p-Tolylsilatron 0,2 mg/kg. Injektionen der hochgiftigen 1-Aryl- und 1-Thienylsilatrane führen fast augenblicklich zu Veränderungen im Verhalten der Tiere, häufig tritt der Tod durch Atmungsstillstand ein. Andererseits sind für Kaltblüter, Pflanzen und Mikroorganismen die 1-Arylsilatrane praktisch unschädlich.

Die Einführung von Methylresten in das heterocyclische System des 1-Phenylsilatrans bzw. die Substitution eines der drei Sauerstoffatome durch eine CH_2 -Gruppe verringert jedoch erheblich die Toxizität der Verbindungen.

Die Abtrennung des aromatischen Kerns in den 1-Arylsilatranen vom Silatransystem durch die Methylgruppe nimmt der Verbindung die Toxizität, und die Einführung eines O-Atoms an der Si-C₆H₅-Bindung verringert die Toxizität um einige Größenordnungen.

Die physiologische Wirkung der 1-Arylsilatrane hängt wohl mit dem Einfluß der transannularen Koordinationsbindung Si-N auf den aromatischen Ring zusammen, was zur Erhöhung seiner π -Elektronendichte und somit seiner Elektronendonatoreigenschaften führt. Die Toxizität des 1-Phenylgermatrans, die nur 1/100 der des ihm hinsichtlich Struktur und Dipolmoment nahestehenden 1-Phenylsilatrans ausmacht, zeigt, daß die Frage nach der Ursache der hohen physiologischen Wirkung der 1-Arylsilatrane vorläufig offenbleibt.

Fest steht, daß die Einführung von Resten in den Silatranring seine toxische Wirkung herabsetzt, wobei Halogenalkylsilatrane weniger toxisch sind als Halogenphenylsilatrane.

- Die 1-Alkylsilatrane sowie die 1-Vinyl- und 1-Äthynylsilatrane sind praktisch nicht toxisch ($\text{LD}_{50} > \text{als } 3 \text{ g/kg}$). Bei ihrer Verabreichung an Mäuse bei einer Dosierung von 3 g/kg sterben keine Tiere, ihr Verhalten ändert sich nicht, auch bleiben sämtliche Reflexe erhalten (N. G. Vorankov, G. I. Zeltschan, E. Ja. Lukévic, 1978 »Kreimnij i Zhizn«).

Bei der Untersuchung der Toxizität von Äthoxy-, Äthyl-, Methyl-, Propylthiomethyl- und 1-Chlormethylsilatron und von anderen Silatranen an weißen Mäusen nach Kerber wurde festgestellt, daß all diese Verbindungen nur schwach toxisch sind ($\text{LD}_{50} 2500 \text{ mg/kg}$).

Bei chronischen Versuchen und in Akutversuchen an verschiedenen Tierarten wurde festgestellt, daß 1-Chlormethylsilatron keine lokal irritierende, allergische oder teratogene Wirkung besitzt; beim Aufbringen auf die Haut ruft es selbst bei einer Konzentration von 40% keine Hyperämie bzw. kein Ödem oder Schuppenbildung hervor.

In der Dermatologie finden Sexual- bzw. Steroidhormone breite Anwendung. Da Hormone physiologische Stoffwechselregulatoren darstellen, üben sie auf den Organismus eine sehr verschiedenartige Wirkung aus. Zu therapeutischen Zwecken eingesetzt, verursachen sie allerdings nicht selten unerwünschte Nebenerscheinungen und Komplikationen.

Nach Angaben verschiedener Autoren schwankt die Häufigkeit von Nebenerscheinungen bei längerer Hormonbehandlung zwischen 100 und 20%.

Bei längerer Behandlung von Patienten mit Pemphigus und Hämodermien mit hohen Dosen an Steroidhormonen kommt es nicht nur zu dem üblichen Isenko-Cushingsches-Syndrom, sondern auch zu anderen Komplikationen, wie zu verschiedengradiger Osteoporose, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, hyperglykämischen Zuständen, dem sogenannten Steroiddiabetes, Blutdrucksteigerung usw. (Ju. L. Aschmarin et al., 1968, »Nekotorye itogi primenenija steroidnych gormonov«, 20—25).

A. L. Maschkillejson und E. G. Pichlak beschreiben einen häufigen symptomlosen Verlauf von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, verursacht durch Behandlung mit Steroiden.

Eines der Probleme der modernen Kosmetik ist die Bekämpfung der verschiedenen Formen von Alopezie. Klinisch und experimentell haben sich dabei zwei Gruppen von Sexualhormonen herausgestellt, die einen jeweils entgegengesetzten Einfluß auf die Erkrankung ausüben. Viele Forscher gehen dabei von folgendem Quotienten aus:

$$\frac{\text{Androgene} + \text{Gestagene}}{\text{Östrogene}}$$

Bei Gesunden stehen diese Hormongruppen zueinander in einem Gleichgewicht. Bei Seborrhoe-Patienten ist dieses hormonale Gleichgewicht gestört. Bei Verkleinerung des Nenners bzw. Vergrößerung des Zählers kommt es zu einer Verschlechterung im Zustand des Patienten. Die umgekehrte Veränderung führt wiederum zur Besserung des Zustandes bzw. zur völligen Beseitigung der Erkrankung (G. Spirov et al., Letschenie nekotorych seborijnych sostojanij, 1973). So z. B. zeigen

Buben, die im Kindesalter auf medizinische Indikation hin kastriert worden waren, prächtiges Haupthaar, eine Glatzenbildung tritt bei ihnen nicht ein. Werden ihnen jedoch systematisch Androgene verabreicht, so fallen auch bei ihnen die Haare aus (A. S. Gusarova, 1969, Letschenie bol'nyh s preshdevrenennym vypadeniem volos, 21-22).

Daß die Glatzenbildung durch die erhöhte Androgenproduktion hervorgerufen wird, geht auch aus klinischen Beobachtungen hervor. So kommt es bei Virilismuspatientinnen häufig zur Glatzenbildung. Werden ihnen große Testosterondosen verabreicht, kommt es zu einem starken Haarausfall bis hin zur Bildung einer völligen Glatze. Wird die Testosteronverabreichung eingestellt, bessert sich der Zustand erheblich (V. Rennedt, L. Natanson, 1953).

Synthetische Östrogen-Gestagen-Präparate finden heute breite Anwendung, so z. B. empfiehlt A. S. Gusarova die äußere Anwendung von Sexualhormonen zwecks Erzielung einer hohen Konzentration der letzteren an der Applikationsstelle. Dieser Methode bedient man sich jedoch nur dann, wenn andere Methoden versagen. Hormonpräparate haben zwar eine krankheitshemmende Wirkung, und führen zum Verschwinden der Symptome, garantieren jedoch keine vollständige Heilung des Patienten, wenn die Krankheitsursache während der Behandlung nicht beseitigt wurde.

Zu den gefährlichen Nebenerscheinungen einer Hormontherapie gehören die Verringerung der Resistenz gegenüber Infektionen und Komplikationen bei nervösen bzw. psychischen Störungen.

Das Präparat 1-Chlormethylsilatran ist hinsichtlich seiner physikochemischen Eigenschaften und seines Wirkungsmechanismus mit Hormonpräparaten nicht identisch. Es ist nicht toxisch, bei innerer und äußerer Behandlung in hohen Dosen gut verträglich und zeigt keine Nebenwirkungen bei der Anwendung als Haarwuchsmittel.

Das erfindungsgemäße Präparat fördert den Woll- und Haarwachstum und kommt in der Dermatokosmetologie zur Behandlung der Alopezie, in der Veterinärmedizin, Vieh- und Pelztierzucht zur Intensivierung des Wollwachstums in Frage.

Das erfindungsgemäße Präparat ist nicht toxisch. LD₅₀ 1500 mg/kg. Es weist keine Reizwirkung auf.

Der Einfluß des Präparates auf das Wachstum der Wolle bei Tieren wurde an 90 gesunden Meerschweinchen mit einem normalen Wollkleid untersucht. Bei Tieren schnitt man die Wolle von einer 1 cm² großen Rückenfläche ab, wusch die Wolle mit Äther (zwecks Staubentfernung), trocknete und bestimmte das Gewicht der Wolle (zur Ermittlung der Dicke der Wolldecke). Dann nahm man den vierten Teil der abgeschnittenen Haare (nach Gewicht) und rechnete die Menge der einzelnen Härchen in der genommenen Probe. Die Untersuchungen wurden vor und während des Versuches durchgeführt. Außerdem bestimmte man die Haarlänge und -dicke. Fünfmal in der Woche nahmen die Tiere das Präparat in einer Dosis von 10 mg und 50 mg (je 1 Meerschweinchen) 2 Monate lang mit dem Futter.

Bei der Anwendung des Präparates in einer Dosis von 10 mg während 3 Monate betrug die Intensivierung des Wollwachstums bei Meerschweinchen 36% und in der Kontrollgruppe 8,9%. Bei der Anwendung von 50 mg Präparat während 3 Monate machte sie 40,5% und in der Kontrollgruppe 8,9% aus.

Man stellte Versuchsreihen an, bei denen man den künstlichen Haarausfall im voraus hervorrief und dann die haarlosen Stellen mit der 5%igen und 10%igen Präparatsalbe behandelte.

Beim Gebrauch des Präparates als 5%ige Salbe erreicht der Wollzuwachs 55%. Bei Tieren der Versuchsgruppe wächst die Wolle um das 1,5fache schneller als bei denen der Kontrollgruppe. Bei der Anwendung der 5%igen Salbe waren die Resultate schlechter als bei der Anwendung der 5%igen Salbe.

Man führte den Versuch auf einer Nerzfarm aus. Die Versuchsgruppe zählte 30 Nerze: 10 Kontrollnerze, 10 Nerze nahmen während 2,5 Monate 10 mg Präparate mit dem Futter und die anderen 25 mg Präparat ein. Der Versuch dauerte 3 Monate. Es wurde festgestellt, daß das Präparat keinen negativen Einfluß ausübte. Der Güte nach waren alle Felle der Tiere der Versuchsgruppe fehlerfrei und größer als die der Kontrolltiere. Die Fleischseite ist dicker, dichter, elastischer. Die Haarkleidung aller Tiere ist gut, der Pelz glänzend.

Der Wirkungsmechanismus des erfindungsgemäßen Präparates besteht darin, daß es den Umsatz von Silizium als Mikroelement normalisiert, bei der Anwendung als Salbe den ausgesprochenen Temperatureffekt am Anwendungsort ergibt, indem es die Temperatur ständig erhöht und somit den Stoffwechsel lokal intensiviert.

Das Präparat wurde bei seborrhoischer Alopezie, nestförmigem Haarausfall, physiologischem Haarschwund, Monilethrix, Ringelhaaren und anderen Haarkrankheiten, die von dem Symptom des Haarausfalls oder verlangsamten Haarwachstums begleitet werden, klinisch geprüft.

Unter Beobachtung standen 96 Menschen, darunter 61 Männer im Alter von 16 bis 47 Jahren und 35 Frauen im Alter von 13 bis 64 Jahren mit verschiedenen Formen der Alopezie, und zwar vorzeitige Alopezie mit Erscheinungen der Fettseborrhoe 48 Männer und 14 Frauen, nestförmiger Haarausfall 8 Männer und 8 Frauen, Monilethrix 2 Männer und 4 Frauen, totale und subtotale Alopezie 4 Männer und 8 Frauen.

Bei den Patienten wurden die Haarwurzeln untersucht, um das prozentuale Verhältnis von Anagen-, Katagen- und Telogenhaaren im Entwicklungsverlauf zu bestimmen. Vor dem Behandlungsbeginn betrug die Menge von Anagenhaaren beim seborrhoischen Haarausfall 20 bis 30%.

Das Präparat wurde als 1 bis 3%ige Salbe oder Suspension angewandt.

Im Falle der Fettseborrhoe kam eine Suspension der folgenden Zusammensetzung (in Gewichtsprozent) zur Anwendung:

Wirkstoff 1-Chlormethylsilatran	3,0
Alkohol	50,0
Glyzerin	50,0

Im Falle der Trockenseborrhoe wurde die Salbe der folgenden Zusammensetzung (in Gewichtsprozent) angewandt:

Wirkstoff 1-Chlormethylsilatran	3,0
Lanolin	50,0
Pfirsichöl	50,0

Die Salbe wird zwei- bis dreimal in der Woche aufgetragen.

Das Wachstum der borstigen pigmentierten Haare tritt nach 1 bis 3 Prozeduren auf, und während der ganzen Kur dauert der aktive Übergang der Kopfhaar-

follikel in den Anagenzyklus.

Während der Behandlung mit dem Präparat erhöht sich der Anagenhaarprozentsatz auf 30 bis 35 nach 3 bis 5 Prozeduren, und nach 20 bis 25 Prozeduren erreicht er 50 bis 75%.

Die Behandlung dauert 2 bis 3 Monate.

Während der Behandlung oder nach der Beendigung der ersten Kur normalisiert sich die Talgabsonderung. Dieser Zustand bleibt auch in der Behandlungspause erhalten.

Das erfindungsgemäße Präparat wurde auch bei der Behandlung verschiedener Formen der Alopezie bei 34 Kindern geprüft (9 Kinder litten an Herdalopezie, 6 an subtotaler Alopezie, 17 an totaler Alopezie, 2 an Monilethrix). Im Falle der Alopezie wurde der haarige Kopfteil gleichzeitig massiert. Die Behandlung der Alopezie dauerte 1,5 bis 2 Monate.

Während der Behandlung der Kinder, die an verschiedenen Formen der Alopezie litten, wurde bei allen Kranken die Belebung des Follikelapparates während 5 Tage auf 2 bis 3 Monate unter darauffolgendem Wachstum der Flaumhaare oder der normalen Haare meist an den einzelnen Stellen des haarigen Kopfteils, Wachstum der Wimpern und Brauen bemerkt. Gegen Ende der ersten Kur war kein nennenswertes Haarwachstum nur bei 7 Kranken aus 34 Kindern zu verzeichnen. 13 Kranke mit schweren Formen der Alopezie wiederholten die Kuren, welche eine mehr ausgesprochene Heilwirkung ausübten: Nur bei drei Kindern war das Haarwachstum auf dem haarigen Kopfteil nicht zu beobachten, wobei bei einem von ihnen die Brauen gewachsen waren. Das gute Haarwachstum war bei zwei Kindern mit totaler Alopezieform verzeichnet, das inselförmige Haarwachstum beobachtete man bei acht Kindern.

In allen Fällen der Anwendung des erfindungsgemäßen Präparates wurde keine Gewöhnung an dieses nachgewiesen.

Nebenerscheinungen fehlten.

Das erfindungsgemäße Präparat ist also 6 Jahre lang zur Heilung verschiedener Arten an Alopezie in verschiedenen Kliniken der UdSSR erprobt worden. Die meisten Patienten litten schon längere Zeit, und zwar von 2 bis 10 Jahre, an dieser Krankheit. Vor Beginn der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Präparat hatten sie sich Behandlungen mit allen möglichen gängigen Mitteln, inklusive der Hormontherapie unterworfen, jedoch ohne greifbares Ergebnis. Erst die Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Präparat gab bei vielen Patienten offensichtliche Ergebnisse.

Zwecks Intensivierung des Haarwachstums wird das Präparat als Salbe angewandt. Als Salbengrundlage enthält es vorzugsweise Vaseline mit Lanolin, Äthanol mit Glycerin oder Äthanol mit Pflanzenölen. Als Pflanzenöl enthält es Pfirsichkern- oder Leinöl. Die Wirkstoffmenge der Salbe beträgt 1 bis 3 Gew.-%.

Das Verfahren zur Intensivierung des Wachstums beim Menschen besteht darin, daß eine Suspension, die 1 bis 3 Gew.-% Wirkstoff, 1-(Chlormethyl)silaträn enthält, auf die Oberfläche des haarigen Kopfteils 2- bis 3mal in der Woche während 2 bis 3 Monate aufgebracht wird.

Der haarige Kopfteil ist zweckmäßigerweise mit einer kryogenen Flüssigkeit (Stickstoff oder Äthylchlorid) bis zum Erscheinen der mäßigen Hyperämie vorzubehandeln. Zu diesem Zweck führt man mittels eines mit flüssigem Stickstoff reichlich benetzten Watteapplikator unter gleichzeitigem Drücken bis zum zeitweiligen Erbleichen der Haut einmalig rotierende Bewegungen (um die horizontale Achse des Applikators) in einer bestimmten Reihenfolge auf den Abschnitten der ganzen Oberfläche des haarigen Kopfteils aus, bis eine mäßige Hyperämie eintritt.

Die mittlere Dauer der genannten Exposition beträgt 30 Sekunden.

Dann reibt man in die vorbereitete Oberfläche das erfindungsgemäße Präparat in Form einer 1- bis 3%igen Salbe auf einer beliebigen pharmazeutisch geeigneten Grundlage mit drückenden Bewegungen ein, die sich nach der Talgabsonderung richtet (bei der trockenen und normalen Haut und bei trockenen und normalen Haaren auf der Grundlage von Lanolin mit Pflanzenöl, bei der Fetthaut auf der Alkohol-Glycerin-Grundlage).

Das Präparat wird 2- bis 3mal in der Woche angewandt. Die Behandlung dauert 2 bis 3 Monate. Das Präparat übt keine Nebenwirkung aus.

Den Wirkstoff 1-(Chlormethyl)silaträn stellt man zweckmäßigerweise wie folgt her.

Man erhitzt das Triäthanolamin im Medium von Äthanol bis zum Sieden und gießt (Chlormethyl)trimethoxysilan unter intensivem Umrühren schnell zu. Dabei bildet sich momentan ein weißer kristalliner Niederschlag, den man absaugt, im Vakuum trocknet und aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält 1-(Chlormethyl)silaträn vom Schmelzpunkt von 220 bis 221°C.

1-(Chlormethyl)silaträn läßt man sich unter unmittelbarem Umsetzen von Triäthanolamin mit (Chlormethyl)trimethoxysilan ohne organisches Lösungsmittel und Erhitzen, aber in Anwesenheit eines Katalysators, beispielsweise von Natriumalkoholat, herstellen.